



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Yuri Castropil

**PREVALÊNCIA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DOWN
ACOMPANHADOS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE
CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Medicina.

Orientador(a): Prof. Dr. Rossano Cesar Bonatto

**Botucatu
2023**

Yuri Castropil

Prevalência das cardiopatias congênitas em crianças e adolescentes com síndrome de Down acompanhados em serviço de referência de cardiologia pediátrica

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador(a): Prof. Dr. Rossano Cesar Bonatto

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA ANDRADE CRUZ E SANTOS-CRB

Castropil, Yuri.

Prevalência das cardiopatias congênitas em crianças e adolescentes com síndrome de Down acompanhados em serviço de referência de cardiologia pediátrica / Yuri Castropil.
- Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Rossano Cesar Bonatto
Capes: 40101088

1. Cardiopatia congênita. 2. Mortalidade. 3. Pediatria.
4. Prognóstico. 5. Síndrome de Down.

Palavras-chave: Cardiopatia congênita; Mortalidade;
Pediatria; Prognóstico; Síndrome de Down.

Epígrafe

“ - Por que temos que escutar o coração? - perguntou o rapaz quando acamparam aquele dia.

- Porque, onde ele estiver, é onde estará o seu tesouro.[...]

- Meu coração tem medo de sofrer - disse o rapaz para o Alquimista, uma noite em que olhava o céu sem lua.

- Diga para ele que o medo de sofrer é pior do que o próprio sofrimento. E que nenhum coração jamais sofreu quando foi em busca de seus sonhos, porque cada momento de busca é um momento de encontro com Deus e com a eternidade.”

Paulo Coelho

DEDICATÓRIA

A meus pais, Rene e Alessandra, por sempre me incentivarem e acreditarem que eu seria capaz de superar os obstáculos que a vida me apresentou, que compreenderam minha ausência e zelaram por mim, e por seu amor incondicional.

A minha irmã, Isabella, exemplo de bondade, altruísmo e humanidade, única na minha vida e motivo de todo meu esforço e luta.

A minhas avós, Claudete e Marina, ao meu avô de consideração, José Henrique, e a minha tia Cida, pelas orações, o cuidado e o carinho.

A minha madrinha, Andréa, e meu padrinho, Robinson, que sempre me apoiaram em todas as áreas da minha vida.

A meus avôs Francisco Augusto e Francisco Nelson, que hoje, em corpo não podem vivenciar minhas vitórias, mas em mente, estarão sempre ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

As alunas de medicina e grandes colegas **Luiza e Letícia**, por todo companheirismo e colaboração nos últimos dois anos durante a realização deste trabalho. Vocês foram essenciais, sem as quais eu não teria conseguido tamanho êxito.

A **Natália**, colega de profissão, pelo auxílio e orientações na busca de melhores informações e formas de elaborar, organizar e formatar esta obra.

Aos meus colegas **Residentes** de pediatria: estivemos juntos desde o início do programa de residência médica, que coincidiu com o início da pandemia, longe de nossas casas, familiares e amigos, onde juntos tivemos que nos unir, nos ouvir, nos respeitar, confiar uns nos outros, para poder assim contruir uma segunda família em Botucatu. Hoje sou grato pelo que temos em valores e sei que poderei contar com vocês ao longo da minha vida.

A minha chefe **Débora** por ter me acolhido, por ter acreditado em mim e por ter sido um porto seguro em Botucatu.

Aos **docentes e médicos**, gratidão pelos ensinamentos, pela paciência, pela educação e respeito que me proporcionaram.

E por último, ao meu orientador **Rossano**, agradeço não somente pela sua dedicação, paciência e incentivo durante este projeto, seu conhecimento e expertise são inquestionáveis, mas agradeço também e principalmente pelo privilégio do convívio com o ser humano bondoso, generoso e admirável que demonstra ser.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. JUSTIFICATIVA.....	16
3. OBJETIVOS.....	17
3.1 Geral	17
3.2 Específicos	17
4. METODOLOGIA.....	18
5. RESULTADOS.....	22
6. DISCUSSÃO.....	30
7. CONCLUSÃO.....	32
8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	33
9. REFERÊNCIAS.....	34

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Down (SD) é uma síndrome genética com alta prevalência mundial. Os pacientes com esta condição apresentam peculiaridades clínicas, incluindo a associação com inúmeras comorbidades que requerem maior atenção e cuidado na assistência médica. Dentre elas, as Cardiopatias Congênitas (CC) destacam-se na população com SD, tanto pela alta prevalência (40- 65%), quanto por sua influência na qualidade e expectativa de vida desta população. **OBJETIVOS:** Identificar a prevalência das diferentes CC na população de SD atendida em ambulatório de cardiologia pediátrica e analisar possíveis fatores relacionados ao prognóstico. **METODOLOGIA:** Trata-se de estudo clínico observacional de corte transversal retrospectivo. Foram coletados dados de crianças e adolescentes com SD acompanhados em ambulatório de cardiologia pediátrica no período de 01 de janeiro de 1996 a 31 de dezembro de 2020, por meio da utilização de banco de dados da disciplina de Cardiologia Pediátrica. Os dados coletados dos prontuários dos pacientes foram compilados em planilha eletrônica para análise estatística. Não houve critérios de exclusão, considerando que foram incluídos apenas pacientes com diagnóstico síndrômico exclusivo de SD com CC diagnosticadas em ecocardiografia. **RESULTADOS:** Analisamos 154 pacientes, 75 do sexo masculino e 79 feminino, com diferença estatística quanto à idade, peso e comprimento na admissão sendo menores no sexo feminino. O peso no momento cirúrgico apresentou associação com a mortalidade, sendo menor nos pacientes que evoluíram para óbito. O Defeito do septo atrioventricular (DSAV) total foi a cardiopatia mais prevalente e a única que apresentou associação estatística com mortalidade. **CONCLUSÃO:** A CC mais frequente foi o DSAV, em acordo com os principais dados de literatura, seguida da persistência do canal arterial (PCA). O DSAV total e o menor peso cirúrgico tiveram associação com maior mortalidade. Não ocorreu associação das demais comorbidades e condições com o desfecho óbito.

Palavras-chave: Cardiopatia congênita; Síndrome de Down; Pediatria; Mortalidade; Prognóstico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Down Syndrome (DS) is a genetic syndrome with a high prevalence worldwide. Patients with this condition have clinical peculiarities, including association with numerous comorbidities, which require greater attention and medical care. Among them, Congenital Heart Defects (CHDs) stand out in the population with DS, both for their high prevalence (40-65%) and for their influence on the quality and life expectancy of this population. **OBJECTIVES:** Identify the prevalence of different CCs in the DS population attended at a pediatric cardiology outpatient clinic and to analyze possible factors related to good or bad prognosis. **METHODOLOGY:** This is a retrospective cross-sectional observational clinical study. Data were collected from children and adolescents with DS followed up at a pediatric cardiology outpatient clinic from January 1, 1996 to December 31, 2020, using the database of the Pediatric Cardiology discipline. Data collected from patients' medical records were compiled in an electronic spreadsheet for statistical analysis. There were no exclusion criteria, considering that only patients diagnosed with DS with congenital heart diseases were included. **RESULTS:** We analyzed 154 patients, 75 males and 79 females, with statistical differences regarding age, weight and length at admission being smaller in females. Weight at the time of surgery was associated with mortality, being lower in patients who died. Total atrioventricular septal defect (AVSD) was the most prevalent heart disease and the only congenital heart disease that was statistically associated with mortality. **CONCLUSION:** The most frequent CC was AVSD, according to the main literature data, followed by patent ductus arteriosus (PDA). Total AVSD and surgical weight were associated with mortality. There was no association of other comorbidities and conditions with death outcome.

Keywords: Congenital heart disease; Down's syndrome; Pediatrics; Mortality; Prognosis.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Quadro 1 – Classificação do estado nutricional de crianças menores de cinco anos para cada índice antropométrico

Quadro 2 – Classificação do estado nutricional de crianças de cinco a dez anos para cada índice antropométrico

Quadro 3 - Classificação do estado nutricional de adolescentes para cada índice antropométrico

Tabela 1 – Tabela 1 - Idade, peso e estatura/comprimento na primeira consulta

Tabela 2 - Dados na cirurgia x desfecho de óbito

Tabela 3 - Peso (Kg) na cirurgia de acordo com o sexo

Gráfico 1 - Classificação nutricional na primeira consulta nos pacientes acima de 28 dias (MS, 2011)

Gráfico 2 - Classificação nutricional na primeira consulta nos pacientes abaixo de 28 dias (MS, 2011)

Gráfico 3 – Prevalência das cardiopatias congênitas (CC) em números absolutos e porcentagem

Tabela 4 – Número de comorbidades por paciente

Gráfico 4 – Prevalência das comorbidades em números absolutos e porcentagem

Tabela 5 – Associação entre sexo e cardiopatias congênitas (CC)

Tabela 6 – Associação entre cardiopatias congênitas (CC) e óbitos

Tabela 7 – Associação entre comorbidades e óbitos

Tabela 8 – Desfecho do seguimento dos pacientes

Tabela 9 – Número e porcentagem dos óbitos em relação ao sexo

Tabela 10 – Modelo de regressão logística univariado entre o desfecho óbito e os fatores associados

Tabela 11 - Modelo de regressão logística multivariado entre o desfecho óbito e os fatores associados

Tabela 12 - Modelo de regressão logística multivariado entre o desfecho óbito e os fatores associados

Tabela 13 - Modelo de regressão logística multivariado entre o desfecho óbito e os fatores associados

Tabela 14 - Modelo de regressão logística multivariado entre o desfecho óbito e os fatores associados

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) foi descrita pela primeira vez em 1866, pelo médico John Langdon Down, que descreveu detalhadamente as semelhanças físicas e comportamentais compartilhadas por um grupo específico de indivíduos, servindo como base para que, em 1958, as pesquisas de Jerome Lejeune em citogenética humana obtivessem êxito ao correlacionar alterações do cromossomo 21 com esse clássico fenótipo até então conhecido como Mongolismo¹. Atualmente, essa condição é chamada de SD, nome estabelecido oficialmente pela Organização Mundial de Saúde desde 1965². Os pacientes com SD possuem peculiaridades clínicas, que requerem maior atenção e cuidado na assistência médica, pois podem apresentar comorbidades que são associadas à condição genética. O aumento da prevalência e da sobrevivência dos pacientes com SD tem contribuído para o desenvolvimento de pesquisas com objetivo de aprimorar os cuidados e intervenções em saúde prestados a esta população^{3,4}.

Estima-se que a incidência da SD seja de 1 em cada 700 nascidos vivos e apresente expressivo aumento se relacionado à idade materna avançada, podendo alcançar até 1 em cada 30 crianças de mães com idade maior que 45 anos⁵. Tal correlação é observada principalmente nos casos de trissomia regular, e pode ser explicada por haver, em ovócitos mais velhos, maiores índices não-disjunção durante a gametogênese, além de menor capacidade de aborto de fetos anormais⁶. Desta forma, representa a anomalia cromossômica mais comum⁷, e, devido ao constante crescimento da idade média gestacional materna⁸, tem-se observado aumento em sua incidência, o que torna necessário avançar os estudos e o conhecimento a respeito da trissomia do cromossomo 21 e de suas complicações.

A SD pode ser causada por três principais alterações cromossômicas. Cerca de 94% dos casos apresentam trissomia regular, resultado de uma não-disjunção cromossômica pré-zigótica, ou seja, na formação do gameta. Como consequência, todas as células do indivíduo possuirão um cromossomo 21

extra e um cariótipo com 47 cromossomos. Já na trissomia em mosaico, que ocorre em cerca de 2% dos casos, apenas uma parte das células possuem o cromossomo extra. Isso resulta de uma não-disjunção pós-zigótica, durante a gestação, e acarreta uma forma parcial da síndrome cujas manifestações dependem da proporção entre células normais e trissômicas. Por fim, a SD por translocação ocorre em cerca de 4% dos casos. Nesta situação, há um erro na gametogênese que causa a sobreposição de uma porção extra de cromossomo 21 a outro cromossomo (13, 14, 15, 21 ou 22). Tal alteração pode ocorrer durante a formação dos gametas de um dos progenitores ou pode ser herdada de gerações anteriores, transmitida de forma silenciosa (translocação equilibrada) até manifestar-se (translocação desequilibrada). Em ambos os casos, o cariótipo do indivíduo acometido pela síndrome apresentará 46 cromossomos.^{9,10}

O diagnóstico clínico da SD é suspeitado principalmente por achados do exame físico neonatal, podendo ser confirmado pelo cariótipo, que é importante para o aconselhamento genético. As características clínicas mais comuns da síndrome são: atraso no desenvolvimento neuropsicomotor; hipotonia muscular generalizada; face achatada; fenda palpebral oblíqua e pele abundante no pescoço. O diagnóstico da SD pode ser realizado intraútero, através de características observadas já no ultrassom obstétrico do primeiro trimestre, ao visualizar o aumento da translucência nucal, podendo ser feito o diagnóstico pelo exame citogenético de amostras extraídas por cordocentese, amniocentese ou biópsia de vilo corial¹. Ainda, avanços recentes da medicina diagnóstica pré-natal têm possibilitado o desenvolvimento de técnicas não invasivas, capazes de detectar alterações cromossômicas por meio da análise de DNA livre fetal presente no sangue materno.¹¹

Os pacientes com SD apresentam maior incidência de condições patológicas como tireoideopatias, cardiopatias, doença de Alzheimer, hipertensão, leucemia, distúrbios metabólicos e alterações gastrointestinais^{1,4}. A apresentação clínica é heterogênea, variando em número e gravidade¹². Tais disfunções orgânicas sistêmicas e malformações podem acometer

isoladamente o paciente com Down ou coexistir nas mais diversas combinações, e os sinais e ou sintomas das doenças podem ser confundidos com características inerentes à condição genética, como a hipotonia, por exemplo. Portanto, é importante realizar o diagnóstico precoce da síndrome de forma que estas patologias sejam rapidamente triadas, identificadas e devidamente manejadas por especialistas.

Dentre estas diversas condições, as cardiopatias congênitas (CC) são as mais prevalentes estatisticamente e permanecem como um dos grandes desafios a serem enfrentados na assistência à saúde dos portadores da SD, com prevalência de 40-65%^{13,14} e, por si só, são capazes de influenciar diretamente tanto no prognóstico quanto na sobrevida dos pacientes, uma vez que se apresentam como a maior causa de morbidade e mortalidade nos primeiros dois anos de vida^{5,15}. Além disso, alguns fatores secundários às CC como maior susceptibilidade a quadros infecciosos pulmonares, agravam ainda mais a condição clínica e prognóstico dos portadores da SD quando comparados aos indivíduos sem essa condição¹⁶. É consenso na literatura que idade materna avançada, uso de drogas na gestação e consanguinidade sejam fatores de risco para o surgimento de cardiopatias congênitas¹, podendo estas se manifestar isoladamente ou associadas entre si. Em pacientes com SD, as CC mais frequentemente observadas são: defeito do septo atrioventricular (DSAV), comunicação interventricular (CIV) e comunicação interatrial (CIA). Também podem estar relacionadas à síndrome, com menor frequência, a persistência do canal arterial (PCA) e a tetralogia de Fallot (TF)¹.

Dada a alta prevalência das CC em crianças com SD, é fundamental realizar a avaliação cardiológica logo que a síndrome seja identificada. No período neonatal, os principais achados que levantam a suspeita clínica desse tipo de alteração incluem sopro cardíaco, cianose, taquipneia e arritmia¹⁷. Contudo, tais sinais nem sempre estão presentes nos primeiros dias, podendo causar atraso no diagnóstico da cardiopatia e, conseqüentemente, aumento no risco de desenvolvimento de complicações como insuficiência cardíaca, pneumonia, arritmias cardíacas e hipertensão

arterial pulmonar⁵. A confirmação do diagnóstico e distinção entre os tipos de CC presentes podem ser realizadas por meio do ecocardiograma, ou ainda, quando a síndrome é identificada já no pré-natal, pelo ecocardiograma fetal.

Um bom prognóstico e uma maior expectativa de vida dessas crianças estão relacionados tanto ao tipo de CC quanto ao diagnóstico precoce e correção cirúrgica efetiva. São identificados menores índices de mortalidade e complicações nos casos de CIV e PCA¹⁵, enquanto o DSAV apresenta alta mortalidade quando associado à SD¹⁸. Sabe-se também que quando as cardiopatias são corrigidas precocemente os pacientes apresentam maior sobrevida, ao passo que quanto mais tardia se der a indicação cirúrgica, pior será o prognóstico. As intervenções cirúrgicas podem ser paliativas, corretivas ou ambas, sendo também possível a realização do cateterismo terapêutico. O peso do paciente, idade e comorbidades, como hipertensão pulmonar, são fatores definidores de qual tipo de procedimento será indicado para cada paciente. A ecocardiografia hoje possui papel fundamental no seguimento desses pacientes, visto que as técnicas aperfeiçoadas permitem avaliação mais fidedigna da anatomia do coração e fornece dados indiretos a respeito da circulação pulmonar, tornando o cateterismo diagnóstico pré- cirúrgico um procedimento cada vez menos necessário. Em contrapartida, a utilização do cateterismo terapêutico encontra-se em ascensão, sendo responsáveis, em média, pelo tratamento de 30% de todas cardiopatia congênitas na atualidade, constituindo um procedimento menos invasivo com bom prognóstico a longo prazo³.

O Brasil carece de pesquisas amplas e sofisticadas a respeito das CC, principalmente quando limitada à população de pacientes com SD. A indisponibilidade do acesso universal à avaliação ecocardiográfica e ao seguimento pré-natal qualificado no país dificulta o planejamento do parto em hospitais especializados, que permitam assistência cardiológica imediata e a realização de possíveis procedimentos intraútero, como o cateterismo intervencionista¹⁹. A literatura mundial nos mostra uma tendência cada vez maior na realização de intervenções cirúrgicas em pacientes mais jovens e menor peso^{15,19}. Assim, a detecção tardia da CC, frequentemente observada no Brasil, acaba por limitar as abordagens, clínicas e cirúrgicas, e prejudicar a

evolução e prognóstico dessas crianças, indo na contramão do que existe de mais atual e recomendado nas pesquisas de países desenvolvidos e dificultando avanços científicos nacionais sobre o tema. Além da escassez de pesquisas brasileiras, aquelas existentes entram em discordância com a literatura no que se refere a incidência dos tipos de CC mais comuns, onde referências norte-americanas e europeias identificaram DSAV em 42-45% dos casos²⁰⁻²², enquanto autores brasileiros mencionaram a CIA como a cardiopatia mais comum^{5,15,23}, por exemplo.

Para possibilitar contínuo aperfeiçoamento no tratamento das crianças com CC associadas à SD, é importante avaliar e correlacionar dados referentes ao tipo de cardiopatia, intervenções realizadas e evolução clínica dos pacientes. Assim, o presente estudo pretende contribuir para o conhecimento da associação entre cardiopatias congênitas e SD em nosso meio, assim como a evolução dessa determinada população.

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A evolução dos cuidados relacionados à população com SD e a crescente idade média materna estão diretamente relacionados ao contínuo aumento da prevalência da SD na população geral. Ainda, sabendo-se que as CC, comorbidades frequentemente relacionadas à SD, são capazes de influenciar diretamente a sobrevida e qualidade de vida dessas pessoas. Dessa forma, torna-se importante a realização deste estudo para possibilitar a disponibilização do conhecimento de dados de serviço terciário de referência de Cardiologia Pediátrica, possibilitando comparação com outros estudos de nosso país, além do conhecimento das características dos pacientes portadores da Síndrome de Down com cardiopatias congênitas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Verificar quais são as cardiopatias congênitas mais frequentes em crianças e adolescentes com Síndrome de Down acompanhados em ambulatório terciário de Cardiologia Pediátrica.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar o desfecho dos pacientes durante o acompanhamento;
- Identificar fatores relacionados ao prognóstico;

4. METODOLOGIA

Estudo clínico observacional de corte transversal retrospectivo, com coleta de dados de prontuários de crianças e adolescentes com SD acompanhadas em ambulatório de Cardiologia Pediátrica no período de 01 de janeiro de 1996 a 31 de dezembro de 2020.

A seleção dos pacientes cardiopatas portadores da SD foi realizada por meio de consulta a banco de dados da disciplina de Cardiologia Pediátrica. Após a seleção dos pacientes, os prontuários foram consultados e coletados os seguintes dados:

- 1) RG do serviço;
- 2) Sexo;
- 3) Data de nascimento;
- 4) Idade da consulta inicial;
- 5) Estado nutricional no momento da consulta inicial;
- 6) Tipo de cardiopatia congênita;
- 7) Idade no momento da(s) cirurgia(s);
- 8) Peso no momento da(s) cirurgia(s);
- 9) Evolução:
 - acompanhamento atual;
 - alta após tratamento clínico;
 - alta após tratamento cirúrgico;
 - perda de seguimento;
 - óbito;
- 10) Comorbidades;
- 11) Idade materna ao nascimento.

A idade dos pacientes foi estratificada segundo os critérios da SBP em: recém-nascidos (RN) - idade até 28 dias de vida; Lactentes - idade entre 29 dias e 24 meses completos; Pré-escolares - idade entre 25 meses e 59 meses e 29 dias; Escolares - idade entre 60 meses e 119 meses e 29 dias; Adolescentes - idade igual ou maior a 120 meses.

Incluimos todas as crianças e adolescentes com CC diagnosticada por exame de ecocardiografia e portadores da SD, sem outras síndromes associadas, que estavam cadastradas no banco de dados da disciplina de Cardiologia Pediátrica atendidas no ambulatório do serviço no período descrito acima. Portanto, não temos critérios de exclusão.

A avaliação do estado nutricional dos pacientes foi realizada por meio do software Ped(z)[®] de Daniel Gräfe²⁴, baseado nos critérios de Zemel, B. S. *et al*²⁵ e classificadas de acordo com a norma do Ministério da Saúde MS (2011)²⁶. Os dados coletados foram digitados em planilha eletrônica e submetidos à avaliação estatística, considerando nível de significância de 5%.

Quadro 1 – Classificação do estado nutricional de crianças menores de cinco anos para cada índice antropométrico

VALORES CRÍTICOS		ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS PARA MENORES DE 5 ANOS			
		Peso-para-idade	Peso-para-estatura	IMC-para-idade	Estatura-para-idade
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixo peso para a idade	Magreza acentuada	Magreza acentuada	Muito baixa estatura para a idade
≥ Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixo peso para a idade	Magreza	Magreza	Baixa estatura para a idade
≥ Percentil 3 e < Percentil 15	≥ Escore-z -2 e < Escore-z -1	Peso adequado para a idade	Eutrofia	Eutrofia	Estatura adequada para a idade ²
≥ Percentil 15 e ≤ Percentil 85	≥ Escore-z -1 e ≤ Escore-z +1		Risco de sobrepeso	Risco de sobrepeso	
> Percentil 85 e ≤ Percentil 97	> Escore-z +1 e ≤ Escore-z +2		Sobrepeso	Sobrepeso	
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	> Escore-z +2 e ≤ Escore-z +3	Peso elevado para a idade ¹	Obesidade	Obesidade	
> Percentil 99,9	> Escore-z +3				

Fonte: MS (2011)

Quadro 2 – Classificação do estado nutricional de crianças de cinco a dez anos para cada índice antropométrico

VALORES CRÍTICOS		ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS PARA CRIANÇAS DE 5 A 10 ANOS		
		Peso-para-idade	IMC-para-idade	Estatura-para-idade
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixo peso para a idade	Magreza acentuada	Muito baixa estatura para a idade
≥ Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixo peso para a idade	Magreza	Baixa estatura para a idade
≥ Percentil 3 e < Percentil 15	≥ Escore-z -2 e < Escore-z -1	Peso adequado para a idade	Eutrofia	Estatura adequada para a idade ²
> Percentil 15 e < Percentil 85	≥ Escore-z -1 e ≤ Escore-z +1		Sobrepeso	
≥ Percentil 85 e ≤ Percentil 97	> Escore-z +1 e ≤ Escore-z +2		Obesidade	
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	> Escore-z +2 e ≤ Escore-z +3	Peso elevado para a idade ¹	Obesidade grave	
> Percentil 99,9	> Escore-z +3			

Fonte: MS (2011)

Quadro 3 - Classificação do estado nutricional de adolescentes para cada índice antropométrico

VALORES CRÍTICOS		ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS	
		IMC-para-idade	Estatura-para-idade
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Magreza acentuada ¹	Muito baixa estatura para a idade
≥ Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Magreza	Baixa estatura para a idade
≥ Percentil 3 e < Percentil 15	≥ Escore-z -2 e < Escore-z -1	Eutrofia	Estatura adequada para a idade ²
≥ Percentil 15 e ≤ Percentil 85	≥ Escore-z -1 e ≤ Escore-z +1		
> Percentil 85 e ≤ Percentil 97	> Escore-z +1 e ≤ Escore-z +2	Sobrepeso	
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	> Escore-z +2 e ≤ Escore-z +3	Obesidade	
> Percentil 99,9	> Escore-z +3	Obesidade grave	

Fonte: MS (2011)

Utilizamos o Programa SAS versão 9.4 para realizar as análises estatísticas. Foi optado por empregar a média e desvio-padrão para variáveis de distribuição normal e utilização de testes paramétricos, e a mediana, primeiro e terceiro quartís para variáveis que não apresentaram distribuição normal e utilização de testes não paramétricos. Recorremos ao teste Qui quadrado ou Exato de Fisher quando necessário para verificar a associação do óbito com as comorbidades e as CC. A mesma análise foi realizada para o sexo. Considerou-se $p < 0,05$ como nível de significância.

Para realizar a análise de regressão logística univariada e multivariada, o mesmo programa foi empregado. Para as análises multivariadas, consideramos $p < 0,20$ para as CC e incluímos as comorbidades com maior prevalência.

Este trabalho foi aprovado pelo comitê de ética: **CAAE:** 46942821.0.0000.54.

5. RESULTADOS

Foram analisados 154 pacientes, sendo 75 do sexo masculino (48,7%) e 79 do sexo feminino (51,3%). Verificamos diferenças estatísticas significantes na mediana da idade na primeira consulta entre o sexo masculino com 4,5 meses e sexo feminino com 2,2 meses (Tabela 1). Este dado foi corroborado pelo peso e comprimento, que também mantiveram a diferença entre o sexo masculino com mediana de peso de 4,95 quilos e comprimento 59 centímetros e feminino com 3,67 quilos e 54 centímetros (Tabela 2 e 3).

Tabela 1 - Idade, peso e estatura/comprimento na primeira consulta

Sexo	Idade (meses)			Peso (Kg)			Comprimento / Estatura (cm)		
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75
Masculino	4,5*	1,9	15,2	5,35**	4,95	9,01	59,0 #	50,9	76,0
Feminino	2,2	1,3	6,8	3,49	2,98	3,67	54,0	49,0	60,3
Total	3,9	1,4	10,1	4,18	3,2	7,06	55,0	50,0	72,0

* p = 0,014 (Mann-Whittney - Masculino x Feminino)

** p = 0,005 (Mann-Whittney - Masculino x Feminino)

p = 0,019 (Mann-Whittney - Masculino x Feminino)

Tabela 2 - Dados na cirurgia x desfecho de óbito

Evolução	Idade (meses)			Peso (Kg)		
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75
Sobreviventes	4,0	1,6	16,2	4,0*	3,3	8,9
Óbitos	2,3	1,1	4,5	3,7	2,8	4,3
Total	3,0	1,4	7,1	3,8	3,1	5,7

* p = 0,031 (Mann-Whittney – Sobreviventes x Óbitos)

Tabela 3 - Peso (Kg) na cirurgia de acordo com o sexo

Sexo	Peso (Kg)		
	Mediana	P25	P75
Masculino	6,7*	4,6	10,4
Feminino	4,6	3,2	5,8
Total	5,1	3,7	7,9

* p = 0,022 (Mann-Whittney – Masculino x Feminino)

Não houve diferença quanto à idade no momento cirúrgico (Tabela 4), entretanto, os pacientes que foram abordados cirurgicamente apresentaram diferença estatística significativa quanto ao peso no momento cirúrgico (mediana de 6,7 quilos do sexo masculino e 4,6 quilos do sexo feminino) e da associação de peso com desfecho de óbito (mediana de 4 quilos no sexo masculino e 3,7 quilos no sexo feminino), mostrados nas Tabela 5 e 6.

A classificação nutricional foi baseada na norma técnica do Ministério da Saúde (MS, 2011 – Quadros 1 a 3), e como demonstrado no Gráfico 1, 72% dos pacientes maiores do que 28 dias de vida admitidos no serviço terciário apresentavam eutrofia, seguido de 11% com magreza e 9% com risco de sobrepeso. Por outro lado, de acordo com o Gráfico 2, os pacientes menores que 28 dias de vida, apenas 42% apresentavam peso adequado, 32% com baixo peso e 24% com muito baixo peso.

Gráfico 1 - Classificação nutricional na primeira consulta nos pacientes acima de 28 dias (MS, 2011)

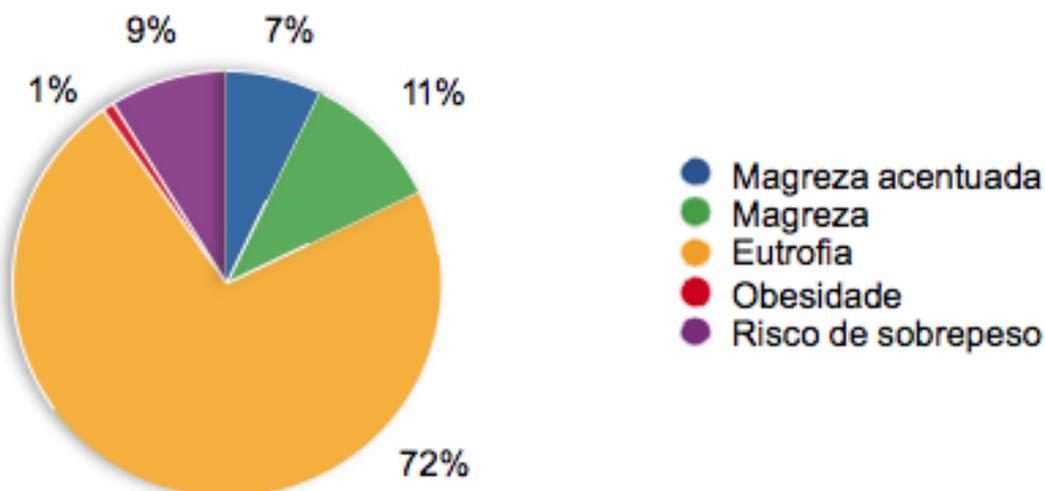
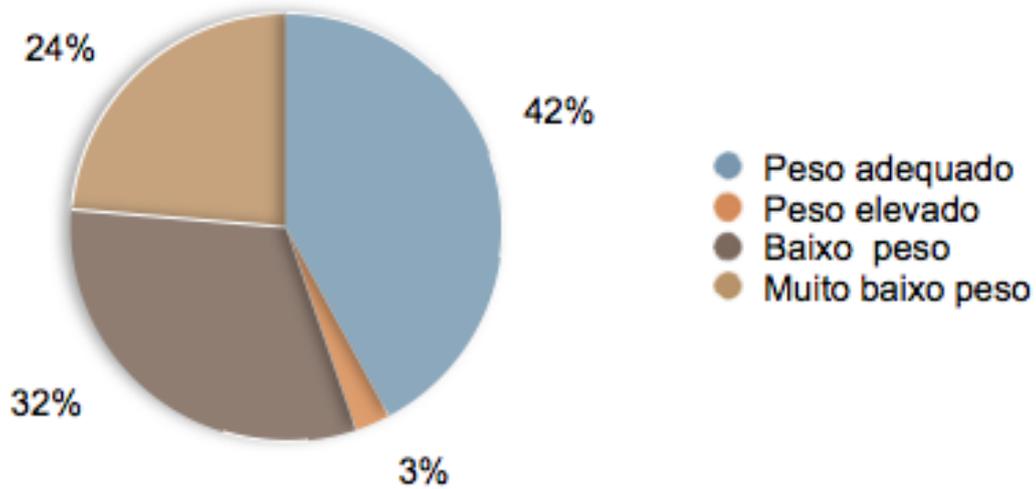
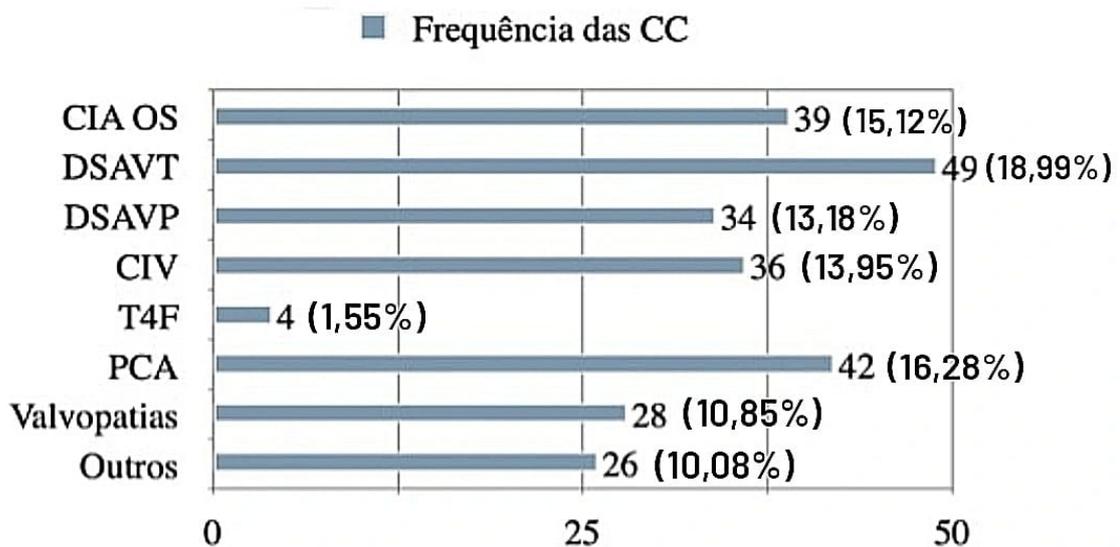


Gráfico 2 - Classificação nutricional na primeira consulta nos pacientes abaixo de 28 dias (MS, 2011).



O Gráfico 3 mostra as prevalências das CC encontradas nos nossos pacientes, sendo o DSAV o mais prevalente com 32,17% dos casos (DSAV total 18,99% e DSAV parcial 13,18%), seguido da PCA com 16,28% e comunicação interatrial tipo *ostium secundum* (CIA OS) 15,12%.

Gráfico 3 – Prevalência das cardiopatias congênitas (CC) em números absolutos e porcentagem



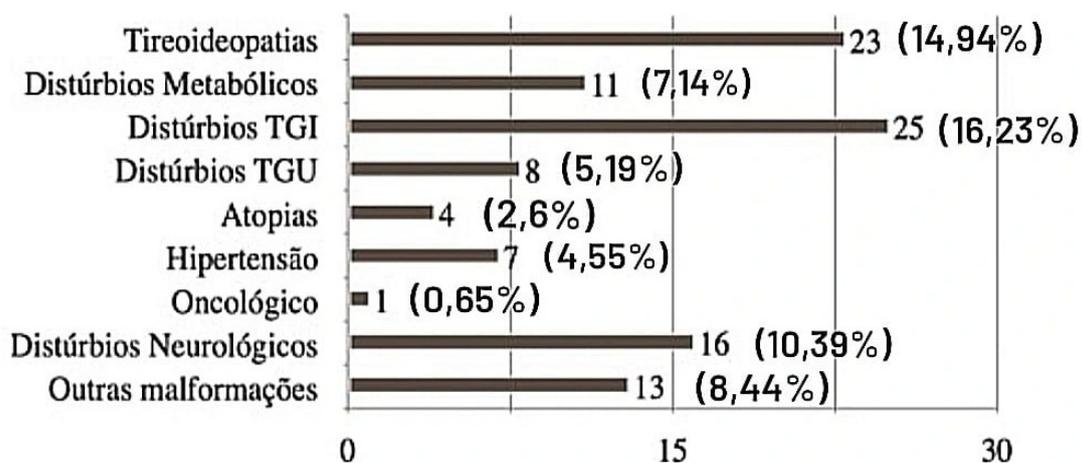
Legenda - CC: Cardiopatias congênitas; CIA OS: Comunicação interatrial tipo *Ostium Secundum*; DSAV: Defeito do septo atrioventricular total/parcial; CIV: Comunicação interventricular; T4F: Tetralogia de Fallot; PCA: Persistência do canal arterial

A Tabela 4 mostra a prevalência das comorbidades encontradas nos pacientes, onde 52% do total de pacientes com SD e CC não apresentaram nenhuma comorbidade associada. Dentre os que apresentaram, as alterações do TGI representaram 16,23%, seguido de tireoideopatias com 14,94% e alterações neurológicas com 10,39% (Gráfico 4).

Tabela 4 – Número de comorbidades por paciente

N Comorbidades	N Pacientes	%
0	81	52,6
1	47	30,5
2	18	11,7
3	7	4,6
4	1	0,7

Gráfico 4 – Prevalência das comorbidades em números absolutos e porcentagem



(Legenda - TGI: Trato gastrointestinal; TGU: Trato genitourinário)

Na distribuição das CC entre os sexos, observamos que não houve diferença significativa, e o DSAV total predominou em ambos os sexos, de acordo com a Tabela 5.

Tabela 5 – Associação entre sexo e cardiopatias congênitas (CC)

Cardiopatias	Feminino N (%)	Masculino N(%)	P
CIAOS	21(26,6)	18(24,0)	0,7126
DSAVT	27(34,2)	22(29,3)	0,5189
DSAVP	19(24,0)	15(20,0)	0,2615
CIV	19(24,0)	17(22,7)	0,8393
T4F	1(1,3)	3 (4,0)	0,2922
PCA	24(30,3)	18(24,0)	0,3743
Valvopatias	12(15,2)	16(21,3)	0,3232
Outras	10(12,7)	16(21,3)	0,1509

(Legenda – Defeito do septo atrioventricular total: DSAVT; Comunicação interatrial tipo ostium secundum: CIAOS; Comunicação interventricular: CIV; Defeito do septo atrioventricular parcial: DSAVP; Tetralogia de Fallot: T4F; Persistência do canal arterial: PCA)

Quando analisamos a associação entre as CC e óbito, observa-se o DSAV total isolado com relação direta com maior mortalidade. Nenhuma outra CC apresentou tal associação, como demonstrado a Tabela 6.

Tabela 6 – Associação entre cardiopatias congênitas (CC) e óbitos

Variáveis	Sobreviventes N (%)	Óbitos N (%)	P
CIAOS	34(27,64)	5 (16,1)	0,1877
DSAVT	32(26,02)	17(54,8)	0,0021
DSAVP	31(25,2)	4(12,9)	0,2615
CIV	26(21,14)	10(32,7)	0,1911
T4F	3 (2,46)	1 (3,2)	1,0
PCA	32(26,02)	10(32,26)	0,4856
Valvopatias	22(17,89)	6(19,35)	0,8497
Outras	24(19,51)	2(6,45)	0,1083

(Legenda – Defeito do septo atrioventricular total: DSAVT; Comunicação interatrial tipo ostium secundum: CIAOS; Comunicação interventricular: CIV; Defeito do septo

atrioventricular parcial: DSAVP; Tetralogia de Fallot: T4F; Persistência do canal arterial: PCA)

Não encontramos nenhuma comorbidade com relação estatística significativa com o desfecho óbito na nossa casuística, como mostra a Tabela 7.

Tabela 7 – Associação entre comorbidades e óbitos

Comorbidades	Óbito		P valor
	Não N(%)	Sim N(%)	
Tireoideopatias	20(16,7)	3(9,7)	0,3581
Distúrbios metabólicos	8(6,5)	3(9,7)	0,5398
Distúrbios TGI	20(16,7)	5(16,1)	0,9859
Atopias	3(2,4)	1(3,2)	1,0
Oncológicos	1(0,8)	0 (0)	1,0
Hipertensão	6(4,9)	1(3,2)	1,0
Alterações neurológicas	15(12,2)	1(3,2)	0,1965
Outras malformações	12(9,8)	1(3,2)	0,4679
Alterações TGU	8(6,50)	1(3,23)	0,3594

(Legenda – Trato gastrointestinal: TGI; Trato genitourinário: TGU)

A tabela 8 mostra a situação atual dos pacientes e, 46,75% perderam seguimento ou foram encaminhados para outros serviços, aproximadamente 12% recebem alta do serviço após tratamento cirúrgico e/ou clínico, cerca de 20% evoluíram para óbito de causas cardíacas, inclusive pós-operatório imediato, infecções ou outras causas e e 21,43% continuam em acompanhamento ambulatorial.

Tabela 8 – Desfecho do seguimento dos pacientes

Evolução	N	%
Acompanhamento	33	21,43
Alta após tratamento cirúrgico	3	1,95
Alta após tratamento clínico	16	10,39
Óbito	30	19,48
Perda de seguimento/ transferência	72	46,75

O desfecho de óbitos encontrado no sexo feminino foi de 26,58%, quase o dobro do sexo masculino com 13,33%, conforme mostra a Tabela 9, sem significância estatística.

Tabela 9 – Número e porcentagem dos óbitos em relação ao sexo

Óbito	Feminino		Masculino	
	N	%	N	%
Não	58	73,42	65	86,67
Sim	21	26,58	10	13,33

P > 0,05 (Teste de associação de Goodman)

O modelo de regressão logística univariado foi empregado após a realização do teste de QI quadrado para avaliar frequências e associações das CC e comorbidades com óbito e os resultados são mostrados na tabela 10.

Tabela 10 – Modelo de regressão logística univariado entre o desfecho óbito e os fatores associados

Variáveis	Estimativa	OR	IC	p
DSAVT	0,6196	3,453	(1,530 - 7,794)	0,0028
Tireoideopatias	-0,2973	0,552	(1,53 - 1,991)	0,3638
Distúrbios TGI	-0,00482	0,99	(0,34 - 2,888)	0,9859
Alterações neurológicas	-0,7136	0,24	(0,03 - 1,891)	0,1754
CIAOS	-0,3432	0,503	(0,179 - 1,418)	0,1939
CIV	0,2873	1,777	(0,745 - 4,234)	0,1947
DSAVP	-0,3205	0,527	(0,17 - 1,636)	0,2677

(Legenda – Defeito do septo atrioventricular total: DSAVT; Comunicação interatrial tipo ostium secundum: CIAOS; Comunicação interventricular: CIV; Defeito do septo atrioventricular parcial: DSAVP; Trato gastrointestinal: TGI)

Utilizamos o modelo de regressão logística multivariada incluindo as CC onde encontramos $p < 0,20$ com as três comorbidades mais prevalentes encontradas no estudo e o desfecho de óbito. Os resultados estão demonstrados nas tabelas 11, 12, 13 e 14 abaixo.

Tabela 11 - Modelo de regressão logística multivariado entre o desfecho óbito e os fatores associados

Variáveis	Estimativa	OR	IC	p
DSAVT	0,5913	3.263	(1,434 - 7,426)	0,0048
Tireoideopatias	-0,2298	0.632	(0,168 - 2,379)	0,497
Distúrbios TGI	0,0202	1.041	(0,337 - 3,218)	0,9441
Alterações neurológicas	-0,6138	0.293	(0,036 - 2,390)	0,2516

(Legenda – Defeito do septo atrioventricular total: DSAVT; Trato gastrointestinal: TGI)

Tabela 12 - Modelo de regressão logística multivariado entre o desfecho óbito e os fatores associados

Variáveis	Estimativa	OR	IC	p
CIAOS	-0,3395	0,507	(0,179 – 1,439)	0,2019
Tireoideopatias	-0,2457	0,612	(0,167 – 2,247)	0,459
Distúrbios TGI	0,0623	1.13	(0,337 – 3,401)	0,8243
Alterações neurológicas	-0,7034	0,245	(0,031 – 1,954)	0,1843

(Legenda – Comunicação interatrial tipo *ostium secundum*: CIAOS ; Trato gastrointestinal: TGI)

Tabela 13 - Modelo de regressão logística multivariado entre o desfecho óbito e os fatores associados

Variáveis	Estimativa	OR	IC	p
CIV	0,3218	1.903	(0,786 – 4,609)	0,1538
Tireoideopatias	-0,2758	0,576	(0,156 – 2,124)	0,4074
Distúrbios TGI	0,0666	1.142	(0,380 – 3,435)	0,8126
Alterações neurológicas	-0,7446	0,226	(0,028 – 1,812)	0,1612

(Legenda – Comunicação interventricular: CIV; Trato gastrointestinal: TGI)

Tabela 14 - Modelo de regressão logística multivariado entre o desfecho óbito e os fatores associados

Variáveis	Estimativa	OR	IC	p
DSAVP	-0,2961	0,553	(0,174 – 1,753)	0,3144
Tireoideopatias	-0,2748	0,557	(0,158 – 2,115)	0,4067
Distúrbios TGI	0,0226	1.046	(0,347 – 3,152)	0,9361
Alterações neurológicas	-0,662	0,266	(0,033 – 2,132)	0,2124

(Legenda – Defeito do septo atrioventricular parcial: DSAVP; Trato gastrointestinal: TGI)

6. DISCUSSÃO

As CC ainda são um desafio na assistência à saúde dos portadores da SD, capazes de influenciar diretamente a morbimortalidade dos mesmos, e carecem de dados nacionais que retratem a realidade da população brasileira. Diante disso, é interessante observar algumas diferenças e especificidades da prevalência das CC em nosso estudo em relação à literatura. Os estudos internacionais mostram o defeito do septo atrioventricular (DSAV), comunicação interventricular (CIV) e comunicação interatrial (CIA) como as CC mais observadas, e apesar da semelhança identificada sendo o DSAV como a CC mais prevalente, mostrou a PCA como segunda CC mais frequente seguido de CIA. A CIV, segunda mais prevalente na literatura, ocupou o quarto lugar entre as CC mais frequentes em nossa população de estudo¹.

Quando realizado associação entre as CC e óbitos, identificamos que com exceção do DSAV total, nenhuma outra apresentou relação com o desfecho estudado. Como evidenciado na literatura, este tipo de CC apresenta maiores complicações nos primeiros meses de vida e a maioria necessita tratamento cirúrgico precoce, motivo pelo qual poderia justificar nosso resultado. Ainda assim, temos uma porcentagem expressiva de 46,75% que apresentaram perda de seguimento ou transferência para acompanhamento em outro serviço, o que nos impossibilitou de saber o desfecho atual de tais condições. Ainda assim, temos que 21,43% dos pacientes estudados ainda permanecem em acompanhamento, pós cirúrgico ou não, e que 12,34% receberam alta do serviço. Entre os pacientes que evoluíram para óbito (19,5%), 51,6% apresentavam CC com dois ou mais defeitos associados^{15,18}.

O modelo de regressão logística univariada e multivariada apresenta a CC DSAVT como fator isolado de risco de óbito. As demais CC com as comorbidades não possuem risco para óbito.

Apesar da semelhante proporção entre pacientes do sexo feminino e masculino, nosso estudo mostrou que o desfecho de óbito prevaleceu nas pacientes femininas com 26,58%, em contraste com 13,33% dos pacientes masculinos, sem diferença estatística. Apesar da distribuição das CC entre os sexos não ter demonstrado diferença estatística, o sexo feminino apresentou mais DSAV total que

o masculino, podendo explicar essa diferença na mortalidade, mesmo não sendo significativa.

O perfil dos pacientes do nosso estudo mostraram uma equivalência entre a quantidade de pacientes do sexo feminino e masculino, com 51,3% sendo do sexo feminino e 48,7% do sexo masculino. Consideramos importante a avaliação da idade, peso, comprimento e avaliação nutricional dos pacientes na consulta inicial, com idade, peso e comprimento menores no sexo feminino podendo justificar DSAV mais graves no sexo feminino podendo ter contribuído para maior número de óbitos no sexo feminino. A avaliação nutricional (Gráficos 1 e 2), mostrou que mais da metade dos recém nascidos estavam com peso abaixo do esperado na primeira consulta e os pacientes mais velhos, 70% eram eutróficos podendo ser decorrente do fato de que as cardiopatias mais graves foram encaminhadas ao serviço ambulatorial com menor idade e com maior comprometimento nutricional.

A intervenção cirúrgica resultou em maior mortalidade em pacientes com menor peso. A idade da intervenção cirúrgica não foi fator determinante na mortalidade.

Os estudos mostram que as CC são as comorbidades mais prevalentes nos pacientes com SD, porém não são as únicas que possuem incidência aumentada neste grupo em comparação à população geral. Dos pacientes portadores de SD com CC que participaram do nosso estudo, em 47,4% dos casos foram identificados outra comorbidade. Os distúrbios do trato gastrointestinal abrangeram 16,23% da amostra, o mais prevalente, seguido pelas tireoideopatias com 14,94% e alterações neurológicas com 10,39%. Analisando apenas os indivíduos que possuíam comorbidades associadas, 64,38% apresentavam apenas uma, 24,65% duas, seguido de 9,58% com três e apenas 1,36% com quatro.

Não houve correlação estatisticamente relevante das comorbidades com o sexo dos indivíduos e também não houve influência no desfecho óbito.

A média da idade materna em nosso estudo foi de 31 anos, com uma chance de geração de um filho com síndrome de Down de aproximadamente (1:900)^{1,6}.

7. CONCLUSÃO.

A CC mais frequente é defeito do septo atrioventricular (DSAV) em acordo com os principais dados de literatura, sendo o DSAV total a mais prevalente, tanto quando considerado isolado ou quando considerado a sua forma parcial, o DSAVP.

O DSAVT apresenta associação com a mortalidade como fator isolado sem associação com outras comorbidades.

O menor peso no momento do tratamento cirúrgico também tem relação com a mortalidade.

Não houve associação das demais comorbidades com desfecho óbito.

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nosso estudo apresenta limitações que precisam ser enumeradas e discutidas.

- Trata-se de estudo realizado por meio da consulta de prontuários com necessidade de acesso a prontuários físicos e eletrônicos com possibilidade de que determinados dados possam não estar adequadamente registrados nos prontuários.

- Houve perda de seguimento de aproximadamente 46% dos pacientes com impossibilidade de melhor avaliação da evolução desse grupo de pacientes.

- Foram avaliados os pacientes seguidos ambulatorialmente e não foram considerados os pacientes que nasceram com patologias neonatais ou malformações graves que evoluíram para o óbito e não foram avaliados no ambulatório. Também os portadores de cardiopatias graves que foram encaminhados para outros serviços logo após o nascimento para tratamento cirúrgico com evolução para óbito em outro serviço após o tratamento cirúrgico ou que foram acompanhados em outros serviços.

9. REFERÊNCIAS

1. Mustacchi Z, Peres S. Capítulo 21 - Síndrome de down. In: Genética baseada em evidências: síndromes e heranças. São Paulo: CID Editora; 2000. p. 819–94.
2. Saji T. Clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension associated with Down syndrome. Vol. 56, *Pediatrics International*. 2014. p. 297–303.
3. Dias FMA, Cordeiro S, Menezes I, Nogueira G, Teixeira A, Marques M, et al. cardiopatia congênita em crianças com síndrome de down: O que mudou nas últimas três décadas? *Acta Med Port*. 2016;29(10):613–20.
4. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. “down syndrome: An insight of the disease.” Vol. 22, *Journal of Biomedical Science*. 2015.
5. Mourato FA, Villachan LRR, Mattos S da S. prevalência e perfil das cardiopatias congênitas e hipertensão pulmonar na síndrome de Down em serviço de cardiologia pediátrica prevalencia y perfil de las cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar en la síndrome de Down en servicio de cardiología . *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(2):159–63.
6. Nakadonari EK, Soares AA. SÍNDROME DE DOWN: CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A INFLUÊNCIA DA IDADE MATERNA AVANÇADA. *Arq do Mus Dinâmico Interdiscip [Internet]*. 2013 Mar;11(1):5–9. Available from: <http://www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/19988>
7. Baban A, Olivini N, Cantarutti N, Cali F, Vitello C, Valentini D, et al. Differences in morbidity and mortality in Down syndrome are related to the type of congenital heart defect. *Am J Med Genet Part A*. 2020;182(6):1342–50.
8. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: Impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(1):27–33.
9. Hartway S. A parent’s guide to the genetics of down syndrome. *Adv Neonatal Care*. 2009;9(1):27–30.
10. Kessling A, Sawtell M. The Genetics of Down’s Syndrome [Internet]. *Intellectual Disability and Health*. 2002 [cited 2021 Feb 22]. Available from: <http://www.intellectualdisability.info/diagnosis/articles/the-genetics-of-downs-syndrome#:~:text=Down’s syndrome is always caused,translocation %2C or mosaic Down’s syndrome.>
11. Norwitz ER, Levy B. Noninvasive prenatal testing: the future is now. *Rev Obstet Gynecol [Internet]*. 2013;6(2):48–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24466384%0Ahttp://www.pubmedcentral.n>

i h.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3893900

12. Bravo-Valenzuela NJM, Passarelli MLB, Coates MV, Nascimento LFC. Recuperação pômdero-estatural em crianças com síndrome de down e cardiopatia congênita. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2011;26(1):61–8.
13. Benhaourech S, Drighil A, El Hammiri A. Congenital heart disease and down syndrome: Various aspects of a confirmed association. *Cardiovasc J Afr.*2016;27(5):287–90.
14. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur J Med Genet.* 2015;58(12):674–80.
15. Boas LTV, Albernaz EP, Costa RG. Prevalence of congenital heart defects in patients with Down syndrome in the municipality of Pelotas, Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2009 Sep;85(5):403–7.
16. Faria PF, Nicolau JAZ, Melek M, Oliveira NP, Bermudez B, Nisihara R. Association between congenital heart defects and severe infections in children with Down syndrome. *Rev Port Cardiol (English Ed.* 2014 Jan;33(1):15–8.
17. Arianne Damares da Silva Santos, Graziella de Almeida Menezes DS de S. Perfil Dos Recém-Nascidos Com Cardiopatia Congênita Em Uma Maternidade De Alto Risco. *Cad Grad - Ciências Biológicas e da Saúde [Internet].* 2013;1(17):59–70. Available from: <https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/article/view/773>
18. Hayes C, Johnson Z, Thornton L, Fogarty J, Lyons R, O'Connor M, et al. Ten- year survival of Down syndrome births. *Int J Epidemiol.* 1997;26(4):822–9.
19. Abellan DM. Cardiopatias Congênitas. In: *Trissomia 21 (Síndrome de Down)*. 1st ed. Memnon Editora; 2010. p. 117–22.
20. Bergström S, Carr H, Petersson G, Stephansson O, Bonamy AKE, Dahlström A, et al. Trends in congenital heart defects in infants with down syndrome. *Pediatrics.* 2016;138(1).
21. Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, et al. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(2):104–8.
22. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1998;80(3):213–7.
23. Júnior HL de B, Guedes S da S, Noronha F de L, Júnior TJ da S. Prevalência de cardiopatia congênita em crianças com síndrome de Down de Juiz de Fora e região. *HU Rev [Internet].* 2011;37(2):147–53. Available from: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/1111>

24. Gräfe D. Ped(z) Pediatric Calculator [Internet]. 2008 [cited 2021 Mar 24]. Available from: <https://www.pedz.de/en/>
25. Zemel BS, Papan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, et al. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. *Pediatrics* [Internet]. 2015;136(5):e1204–11. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/136/5/e1204.long>
26. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **ISBN 978-85-334-1813-4**: Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde : Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN. 1 ed. Brasília: Editora Ms, 2011. 76 p